

Komórki układu odpornościowego bardzo licznie gromadzą się w guzie nowotworowym, co nie prowadzi jednak do jego eliminacji. Najważniejsze z tych komórek, zwane makrofagami, a w przypadku glejaków (najczęstszych pierwotnych guzów mózgu), także rezydujące tam komórki mikrogleju, działają jak zwiadowcy i stanowią jednocześnie pierwszą linię obrony naszego organizmu. W odpowiedzi na sygnały wysyłane przez komórki nowotworowe mikroglej/makrofagi zostają poddane „złej edukacji”. W wyniku tego zamiast zwalczać komórki nowotworu wysyłają sygnał hamujący wszelką odpowiedź odpornościową. Co więcej, pomagają nowotworowi się rozrastać. Wydaje się jednak, że proces ten jest odwracalny i poprzez odpowiednią modulację funkcji tych ważnych komórek można przywrócić odpowiedź przeciw nowotworowi. Nasze najnowsze badania wskazują, że jednym z kluczowych sygnałów komunikacji między nowotworem a makrofagami w glejakach jest osteopontyna. Źródłem podwyższonego poziomu tego białka w glejakach mogą być także towarzyszące nowotworowi komórki prawidłowe, tj. astrocycy i mikroglej, obecne w mikrośrodowisku, a także w znacznym stopniu nowotworowe komórki macierzyste glejaka. Celem projektu jest ocena antynowotworowego i modulującego odpowiedź odpornościową wpływu eliminacji tego białka za pomocą metod genetycznych lub z użyciem peptydu blokującego oddziaływanie osteopontyny z określonym typem receptorów. W celu wprowadzenia do komórek cząsteczek siRNA/shRNA zapobiegających powstawaniu osteopontyny, zamierzamy wykorzystać nowe makrocząsteczkowe nanoosiłki, zwane dendrimerami. Z uwagi na różnice anatomiczne i fizjologiczne w budowie naczyń krwionośnych w tkance zdrowej i w guzie, dendrimery mają zdolność preferencyjnego gromadzenia się w tkance nowotworowej. Alternatywnie, działanie osteopontyny zamierzamy blokować z użyciem peptydu, który znosił niekorzystne oddziaływanie glejaka na mikroglej w hodowli komórkowej. Wpływ modulacji poziomu osteopontyny oceniany będzie poprzez pomiar wielkości guzów u zwierząt doświadczalnych oraz scharakteryzowanie odpowiedzi układu odpornościowego. Realizacja projektu umożliwi zrozumienie nowego i ważnego mechanizmu rozwoju glejaków złośliwych. Zwiększone wydzielanie osteopontyny cechuje także wiele innych złośliwych nowotworów, przez co uzyskane wyniki mogą mieć szersze znaczenie dla zrozumienia patobiologii tych zazwyczaj nieuleczalnych chorób.